

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開2002-325853

(P2002-325853A)

(43) 公開日 平成14年11月12日 (2002. 11. 12)

(51) Int. Cl. ⁷	識別記号	F I	テマコード (参考)
A 6 1 N 5/06		A 6 1 N 5/06	Z 4 C 0 8 2
A 6 1 K 31/352		A 6 1 K 31/352	4 C 0 8 4
31/409		31/409	4 C 0 8 6
45/00		45/00	
A 6 1 P 35/00		A 6 1 P 35/00	
審査請求 未請求 請求項の数 7 O L (全 6 頁) 最終頁に続く			
(21) 出願番号	特願2002-61784(P2002-61784)	(71) 出願人	593108772
(22) 出願日	平成14年3月7日(2002.3.7)		ヘルス リサーチ インコーポレイテッド Health Research, Inc. アメリカ合衆国、ニューヨーク州 14263、 バッファロー、エルム アンド カールト ン ストリーツ (希地なし)、ロズウェル パーク キャンサー インスティテュー ト デヴィジョン内
(31) 優先権主張番号	0 9 / 8 0 1 1 6 3	(74) 代理人	100059959 弁理士: 中村 裕 (外 9 名)
(32) 優先日	平成13年3月7日(2001.3.7)		
(33) 優先権主張国	米国 (U S)		

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 哺乳類の過剰増殖組織を処理するための方法

(57) 【要約】

【課題】哺乳類の望ましくない過剰増殖組織を処理するための新規方法によって、光学的化合物又はキサンテノール-酢酸のみによって得られるよりも過剰増殖組織の転写を抑制し、更に、光学的化合物及びキサンテノール-酢酸が哺乳類にもは含有しなくなった後でも過剰増殖組織に対する哺乳類の免疫応答を増強すること。

【解決手段】本方法は、過剰増殖組織における選択的取込みを有し、かつ、特定の光周波数で活性化される光学的化合物を哺乳類に注入する工程；過剰増殖組織において、キサンテノール-酢酸又はその第1族、第11族金属若しくは四価の塩を、光学的化合物の最大取込み時間付近で哺乳類に注入する工程；及び過剰増殖組織を特定の光周波数に光に曝露して光学的化合物を活性化する工程を含む。

【特許請求の範囲】

【請求項1】哺乳類の過剰増殖組織を処理するための方法であって、腫瘍発生の取込みを有し、特定の光周波数で活性化される光学的化合物を、腫瘍を有する哺乳類に注入する工程、及び腫瘍を特定の光周波数の光に曝露する工程を含む、前記哺乳類は、キサンテノール酢酸又はその第1属金属、第1族金属、アンモニウム若しくは四価の塩を、光学的化合物の最大取込み時間付近で注入することを特徴とする方法

【請求項2】過剰増殖組織が腫瘍である、請求項1に記載の方法

【請求項3】光学的化合物が、哺乳類の体重に対して約1〜約1.0mg/kgの投与量で注入されるキスリママーナリウムであり、及び光周波数が、約300〜約550nmのエネルギーで約30nmである、請求項1に記載の方法

【請求項4】キサンテノール酢酸が、5,10-ジメチルキサンテノール酢酸である、請求項3に記載の方法

【請求項5】キサンテノール酢酸が、5,10-ジメチルキサンテノール酢酸である、請求項3に記載の方法

【請求項6】5,10-ジメチルキサンテノール酢酸が、哺乳類の体重に対して約5〜約50mg/kgの投与量で注入される、請求項3に記載の方法

【請求項7】5,10-ジメチルキサンテノール酢酸が、哺乳類の体重に対して約10〜約50mg/kgの投与量で注入される、請求項3に記載の方法

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明に属する技術分野】 発明の背景 この発明は、国立癌研究所からのウランNo. 1A 5503によるサポートによりなされた、アメリカ政府は、本発明の一定の権利を有してもよい。本発明は、腫瘍及び過剰増殖血管のような過剰増殖組織、例えば、加齢関連斑部変性(AMD)を有するものを、光学的方法を利用して処理するための方法に関する。一定の光学的特性、例えは、フクロリチン誘導体もしくはキスリママーナリウム関連化合物、キスリママーナリウム、及びキスリママーナリウム化合物のようなキスリママーナリウム塩を、安全なときは、その目的のために使用してもよい。これらの化合物は、生体に注入されると過剰増殖組織に優先的に集まり、及び、光を吸収して組織の成長の低下を、例えばその組織の崩壊によって引き起こす能力を有する。光学的化合物を用いた過剰増殖組織の成長のこのような低下は、ここでまとめて光力学療法と書く。

【0002】

【従来の技術】 光力学療法 (PDT) は、様々な形の固体、液体の物理的または化学的新しい方法である。キスリママーナリウム、及び関連する感光性化合物は、肺がん、肝臓の腫瘍、血管組織に選択的に蓄積して、この組織が光照射に感応する能力を示す。光ファイバを通してレーザーに

よって届けられた可視光によって感光性剤を活性化すると、細胞障害性剤が生成する。分子酸素から形成される一重項酸素の生産は、感光性光増感剤からの直接的又は間接的なエネルギー転移によって分子酸素から生成される。腫瘍生体酸素欠乏及び観測された腫瘍抑制の原因となることが現在認められている。以下の光増感剤において、光増感剤は、その基礎、重項状態(P)から、電子的に励起した三重項状態(P*)で、 10^{-10} 秒に、短命な励起、重項状態(P*)で、 10^{-10} 秒を経て変化する。励起三重項は、無放射消滅を受けるか、又は生物学的な基質を有する電子移動、いすに閉鎖してラジカル及びラジカルイオンを形成し得る。そしてこれらは、分子酸素(O₂)との相互作用によって、一重項酸素及びスーパーオキシド(O₂⁻)を生じ得る。一重項酸素は、標的組織(P)の酸化反応を引き起こすP(P)において、細胞及び組織損傷の原因となるフリーラジカル(free radical)であり、超酸化物質を含むもので、いすに感応する。

【0003】 PDTにおいては、キスリママーナリウム誘導体(腫瘍)と光の組み合わせは、がん患者の13%から11%の腫瘍において、一部の又は完全な腫瘍をクロールを生ずるに効果的であると報告されている。キスリママーナリウム(Photofrin, 登録商標) (精製されたPDT) のPDTは、ウサギでは腫瘍及び血管癌に対して、オウゴン及びウサギでは初期及び進行期血管癌に対して、日本では初期の肺、食道、胃、及び子宮癌に対して、及び、材料には、進行期の食道癌及び肺癌に対して承認された。10,000人を越える世界中の患者は、皮膚、肺、膀胱、頭頸部、胸部及び血管癌を含め、光にアクセスできない多数の腫瘍に対するPDTによって治療されてきた。PDTは、いすに感応性化合物、例えば腫瘍細胞に対する直接的毒性、腫瘍血管構造及び微小血管の破壊及び溶解によって、その抗癌効果を出す。これらの作用モードにも関わらず、多くのPDT治療された腫瘍は、治療されない。他に、PDTは、先に暴露された悪性性腫瘍にほとんど効果を示さない。加えて、公知の光学的化合物は、低酸素の腫瘍細胞に対してはほとんど効果なく、及び望ましい、過剰増殖組織に対する生体の免疫応答をほとんど増加しない。したがって、光力学療法は、効果的であるか、望ましいか、と効果的ではなく、有用性を改善する方法が必要である。

【0004】 動物モデルは、a) 一次疾患に対する局所療法の前夜における補助治療として、腫瘍の転移を抑制する目的で、及び、b) 他化学療法薬を含む他の治療法と組み合わせて、それらの治療効果を改善する試みとして用いられる。効果間の相互作用が腫瘍に特異的でない限り、この相互作用は、治療の利点とはならない。最近の例は、生体調節調節剤 (DRM) を癌に対する単一又は補助療法として使用することにある。DRMは、免疫応答と他の防衛メカニズムの種々の成分を調節するために作用する数々の分子から成る。

【0005】悪性に対する宿主免疫応答を刺激又は増強し得る薬剤の開発は、癌治療に魅力的なアプローチを表明する。フラホニド-8-酢酸エステル(131a)は、1980年代中期から1990年代において薬剤として固体腫瘍を処理するために広く研究された合成フラボノイドである。腫瘍血管供給を中断することによって、FAAは、少なくとも部分的にその抗癌活性を発揮する。例えば、種々の研究者は、色素濃度、NMR、RBC-膜透過性(RBC-membrane)及びXenopus卵管(Xenopus oocyte)技術を使用して、FAAが腫瘍血流の低下を引き起こすことを示した。正常組織血流の変化は、ほとんど若しくはまったく観測されなかった。FAAが多量の腫瘍株に対してインヒビト活性を示す一方、インヒビト効果、主に、出血性腫瘍モデルにおいては、記載された以下でTGF α の阻害と同様である。FAAは、腫瘍及び他の組織のナチュラキラー細胞活性を誘導する。ルイス肺癌を使用したインヒビト及びインヒビト研究と比較は、抗癌作用の阻害的な様式を強く示唆した。Mahadevan等は、TNF- α に対する抗血清でのマウスの前処置は、FAAによって誘導されるコロニド腫瘍血流の低下をほとんど完全に抑制し得ることを示している。同じ研究において、FAAは、インヒビトにおいて、腫瘍及び腫瘍浸出細胞を誘導して、TNF- α 様活性を有する物質を生産及び誘導することを示した(TNF感受性Meth1細胞を使用した機能的分析において測定される)。これらの結果は、FAAの活性が、TNF- α を腫瘍に誘導する能力に起因することを示唆する。

【0006】FAAが中期的な癌発現前の活性にもかかわらず、臨床試験は、副作用不足及び投与量を制限する毒性のために期待はすべからなかった。FAAの類似体の構造-活性研究は、同様の生物学的なプロファイルを示すなか、増大した臨床的安全性を有する化合物を見つけたために行われてきた。最も早期の研究において、位相幾何学的に関連する単一置換(酸素置換)類似体キサンテン(Xanthene)-4-酢酸(XAA)は、コロニド腫瘍の除去において、XAAより効率的であることがわかった。その後、同じグループによる研究は、あるXAAの二置換誘導体、特に5-メチルキサンテン-4-酢酸(DMXAA)(141b)が、移植されたマウスの腫瘍に対し、FAAよりかなり大きい投与量範囲を有することを示した。FAAと同様に、DMXAAは、TNF- α に誘導してTNF- α を誘導することを示した。TNF- α は、腫瘍細胞と腫瘍-浸潤宿主細胞の双方によって産生される腫瘍内で生じる。循環するTNFは、治療レベルのTNF- α を注入することによって、或いは、LPS投与によるTNF- α の内因性誘導によって得られるよりも著しく低い。これは、過度な全身毒性を有する広汎的な腫瘍反応になる。FAAとは対照的に、DMXAAは、インヒビトにおいて、培養されたインヒビト細胞に対して活性である。これは、外部性TNF- α が、局所又は全身の毒性のいずれにおいても共に増加せずにPDTを増強することを示す。

【0007】

【発明が解決しようとする課題】したがって、本発明の目的は、低酸素の腫瘍細胞を含む過剰増殖組織に対して光学的化合物の腫瘍活性を改善すること、望ましくない過剰増殖組織に対する生体の免疫応答を増強すること、及び光の照射がなくても効果を発揮することにある。

【0008】

【課題を解決するための手段】「簡単な発明の要約」本発明によれば、哺乳類の望ましくない過剰増殖組織を処理するための新規な方法を提供する。方法は、体内工程、哺乳類に、過剰増殖組織の選択的な投与を伴い、且つ特定の光周波数で活性化される光学的化合物を注入する工程、哺乳類に、キサンテン-4-酢酸又はその類似体を含む、第1腫瘍組織又は腫瘍の腫瘍-過剰増殖組織の光学的化合物の最大吸収波長に近接して注入する工程、及び、過剰増殖組織を光学的化合物を活性化する特定の周波数の光に暴露する工程、を含む。本発明の方法は、光学的化合物又はキサンテン-4-酢酸のみによって得られるよりも過剰増殖組織のクロモームをより顕著に、更に及び容易に、この方法は、光学的化合物及びキサンテン-4-酢酸が哺乳類にもはや存在しなくなった後に、過剰増殖組織に対する哺乳類の免疫応答を増強する。

【0009】

【発明の実施の形態】「発明の詳細な説明」本発明の方法に従う原理を受けた過剰増殖組織は、哺乳類において制御不能に成長する組織、例えば、AMに現れるように腫瘍及び過剰増殖血管である。この方法は、転移性であってもよい大きい及び小さい腫瘍に特に好適である。腫瘍は、微小腫瘍であってもよい。又は、低酸素であってもよい。光学的化合物の薬理が哺乳類非依存性であること、この方法は、本質的にあらゆる哺乳類にも適用できる。更に、キサンテン-4-酢酸(XAA)が同じイカニスによって含まれる哺乳類に関連する腫瘍壊死因子(TNF)を誘導すること、XAAの使用は少なくとも哺乳類に非依存性である。従って、この方法は、全ての哺乳動物、特に屋外動物及び野生動物に適用できる。

【0010】光学的化合物は、通常、オプティカルフォワード関連化合物、例えば、商標フォトワタリン(Photowatt)FRN登録商標の染料に販売されるポリアマレートワタリン、及びクロロリン及びバクテリオクロロリンが好適である。例えば、村岡特許第4,806,168、5,002,982、5,028,812、5,095,841、5,175,504、5,190,000、5,198,300、5,225,188、5,311,005、5,470,179、5,487,010、5,519,751、5,541,045及び1,035,751号明細書に記載されているようにもである。光学的化合物は、通常、哺乳類の体重に対して、約1-約10mg/kgの量で使用される。光学的化合物がポリアマレートワタリンである場合、使用される光周波数は約225nmの波長のエキシマレーザーで約30nmである。キサンテン-4-酢酸は、キサンテ-

ニール酸及びその置換及び誘導体、特に、シアルキルキサンテニン-ニール酸及び好ましくは、6-ニールキサンテニン-ニール酸である。シアルキルキサンテニン酸は、最も一般に、哺乳類の体毛に対して約10〜約30 mg/kgの速度で使用されるシアルキサンテニン酸 (DMAA) である。キサンテニン-ニール酸の塩は、その置換された誘導体、特にそのアルキル置換された誘導体を含むと理解され、及び、その第1族及び第11族を炭素及びアミノモieties及び4個の塩を含むことを意図する。

【0011】DMAAは、原則として、以下の理由により、PDTと成功裡に組み合わせられる：

- これらの2つの物理療法は全身毒性が異なるので、完全に許容的な投与量の近接して、腫瘍に対する追加効果及び正常組織に対して追加的な毒性を有することなく、これらを組み合わせることができ得るため。
 - 発表された結果が、DMAAが低毒性の腫瘍細胞、正確には、最もPDTに抵抗しそうな細胞に対してより効果的であることを示唆するため、及び
 - PDTと組み合わせたDMAAの阻害特性は、腫瘍に対して免疫性を創製し得るため。
- 同系物マウスモデル腫瘍RIF-1に関する我々の予備データは、補助剤DMAAによるRIF-1は、いかにしても、同時に生ずる毒性のない抗腫瘍活性と、腫瘍に対する免疫原性との両方を増大することを示唆する。この後者の特性を最適化すると、潜在的な微小癌組織の転移を成功裡に根絶させる。本発明の方法は、尤力学療法と生物反応を修正することができ得る物質との組合せによって、局部的に悪性腫瘍を処理する方法又は工程、及び、尤力学療法と生物反応を修正することができ得る物質との組合せによって、原発腫瘍及び既存性の転移の制御となる腫瘍免疫性を創製する方法又は工程にある。

【0012】PDT及びDMAAは関連する生物反応を修正する化合物は、各療法で適用し得る投与量及び間隔を使用して適用される結果、強い、即時の抗腫瘍反応が得られる。PDT及びDMAAは関連する生物反応を修正する化合物は、各物理療法で適用し得る投与量及び間隔を使用して適用される結果、遅延した抗腫瘍反応が得られる。遅延反応は、強い及び効果的な即時抗腫瘍反応を要しなくても、遅延反応は、予期せぬ、遅く腫瘍成長に続く免疫性になる。

【0013】

【実施例】前面は、PDT (図4A) 又はDMAA (図3B) に対するRIF-1腫瘍反応を例示する。用量反応データは、Kaplan-Meierプロパハイルロフプロットに示され、40 mm未満の容積を有するRIF-1腫瘍のパーセントを、処理からの時間に対してプロットした。処理の時点で腫瘍量は、50-70mm³であった (マウス体重の15-25%)。PDT及びDMAAは、単独で投与され、投与量依存方法で腫瘍を制御し得る。しかしながら、大部分の効果量は、このマウスモデルにおける治療毒性限界 (10-30) 近傍であっ

た。PDT投与量に続く腫瘍率及び死亡率が、少なくとも部分的には特異的、モキルであると思われる：すなわち、腫瘍/局所療法は、ヒト患者のような非常に大きい対象と比較して、比較的大きい体積の対象の照明 (illumination) になる。

【0014】PDTラウス補助剤DMAAの試験的研究において、各物理療法が、低用量だけが選ばれた (図3B)、以下の条件を用いたRIF-1腫瘍再生を示す。

2mg フォトワイルド、23時間；

5mg DMAA/kg、23時間；

185J/cm² 650nmレーザ光

対照腫瘍 (変態し、光なし) は、黒四角で示す；DMAAは、白丸で示す；PDTのみは、灰色丸で示す。PDTとDMAAとを組み合わせると (個々の腫瘍は、点線で示す)、1つの腫瘍を過去の制御して、腫瘍再生を1日間遅延した (図4B)、おそれるに等しい条件を使用した腫瘍反応を示す。

2mg フォトワイルド、23時間；

5mg DMAA/kg、19時間；

185J/cm² 650nmレーザ光

クラウチ記号は、図4Bと同じである。組合せ物理療法からのマウスは、強い即時の反応 (すなわち24時間の再生遅延) を有した。しかしながら、マウスがマウスへの腫瘍は、遅延反応を有し、腫瘍量は、2日間を通して、10mm³から10mm³まで減った；この遅延した反応を受け付ける3つの腫瘍のうち2つは、4日遅延を有し、再び成長した。この遅延反応は、初期の反応が弱い (データには示されていない) と考えられ、他の処理条件を使用していると思われる。遅延反応は、複合治療に対し、強く強い即時の腫瘍反応を得る。遅延反応は、いかなる対照グループにも見られなかった。

【0015】1ヶ月処理の後、制御された腫瘍を有する2つのマウスには、(1) 40mm³以下に示す。3-10のRIF-1細胞のフラスコで腫瘍化 (tumorigenesis) 投与量。 (最初で処理した腫瘍の治癒と対照の毒) に再注入した。[40mm³以下に]、おそれる成長/容積。1つの腫瘍は、セラロ容積 (進行し、1ヶ月間程度で生存した) 2つめの腫瘍は、いくらか初期成長し、再成長する数週間前には変化がなかった。この反応は、この腫瘍系統に対して後天性の免疫応答を表し、及び、これ自体、この治療は、原発腫瘍及び既存性の微小癌組織/転移の悪性腫瘍の両方を制御するために使用され得る。

【図面/容量の説明】

【図1A】DMAAの化学構造を示す。

【図1B】DMAAの化学構造を示す。

【図2A】RIF-1腫瘍/PDTに対する用量反応を、ホルツァーナトリウム (フォトワイルド (金箔曲線)) を使用し、650nmレーザ光線を使用して、投与量及び光エネルギーを最大化してクラウチである。

【図2B】RIF-1腫瘍/DMAAに対する用量反応を投与量

を変化させて示すグラフである

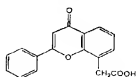
【図3】 RIF-1腫瘍のPDT + DMMAAに対する用量反応を示すグラフである

【図4】 RIF-1腫瘍のPDT + DMMAAに対する反応を示し、弱い即時の反応に続く遅延性の腫瘍反応を示すグラフで

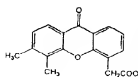
ある

【図5】 遅延性反応になるPDT及びDMMAAの組み合わせで処理された原始腫瘍の腫瘍退縮に続く、RIF-1腫瘍を有する(3H)マウスのチャレンジを示すグラフである。

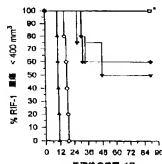
【図1 A】



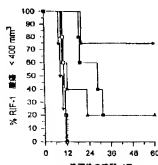
【図1 B】



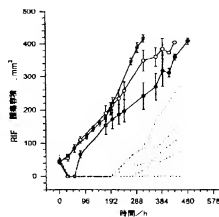
【図2 A】



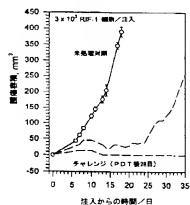
【図2 B】



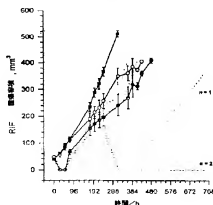
【図3】



【図5】



【図4】



フロントページの続き

(51)Int.Cl.
A61P 37/04

識別記号

F1
A61P 37/04

7-73-D (参考)

(72)発明者 ディヴィッド エイ ベルニア
アメリカ合衆国 ニューヨーク州 14214
バウフェロー アレンハースト ロード
62(72)発明者 トマス ジェイ ドハーティ
アメリカ合衆国 ニューヨーク州 14072
グラント アイランド ウェスト オー
クフィールド ロード 2306ドタム(参考) 4082 PA02 PC10 PE10 PG13 PJ01
PL05
10081 AA19 NA05 NA11 ZB09 ZB26
40086 AA01 AA02 BA08 MA02 MA04
NA05 NA14 ZB09 ZB26